

CONDENSED RING COMPOUND AND ITS USE**Publication number:** JP9087260**Publication date:** 1997-03-31**Inventor:** YUKIMASA HIDEFUMI; SUGIYAMA YASUO; TOZAWA RYUICHI**Applicant:** TAKEDA CHEMICAL INDUSTRIES LTD**Classification:**

- international: A61K31/395; A61K31/55; A61K31/675; C07D223/16; C07D243/04; C07D243/12; C07D243/24; C07D255/04; C07D267/14; C07D267/22; C07D281/10; C07D498/04; C07F9/6527; C07F9/6527; A61K31/395; A61K31/55; A61K31/675; C07D223/00; C07D243/00; C07D255/00; C07D267/00; C07D281/00; C07D498/00; C07F9/00; C07F9/00; (IPC1-7): C07D267/14; A61K31/395; A61K31/55; A61K31/675; C07D223/16; C07D243/04; C07D243/12; C07D243/24; C07D255/04; C07D267/22; C07D281/10; C07D498/04; C07F9/6527; C07D267/08; C07D333/10; C07D498/04

- european:**Application number:** JP19950249758 19950927**Priority number(s):** JP19950249758 19950927

Report a data error here

Abstract of JP9087260

PROBLEM TO BE SOLVED: To obtain a new condensed ring compound having cholesterol-lowering action and triglyceride-lowering action as well as low toxicity and safety and useful for preventing and treating hyperlipemia. **SOLUTION:** This compound is represented by formula I [R1 is H or a substitutable hydrocarbon; R2 is H, an aromatic heterocyclic group, etc.; X is phosphoric acid group, sulfonic acid group, etc.; a ring A is a substitutable benzene ring or an aromatic heterocyclic ring; a ring J is a 7- or 8-membered heterocyclic ring having ≤ 3 hetero atoms as atoms constituting the ring; D is C or N; (n) is 1 or 2], e.g. [(3S, 5S)-7-chloro-5(2,3-dimethoxyphenyl)-1-neopentyl-2-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-4,1-benzooxazepin-3-yl]methylphosphonic acid diazide. The compound is preferably obtained by reacting a compound of formula II (Y is an eliminable group) with a compound of the formula, P(OR3)3 (R3 is a hydrocarbon) and further, as necessary, hydrolyzing the resultant compound. The compound of formula II is preferably obtained by using a compound of formula III as a starting raw material.

Data supplied from the esp@cenet database - Worldwide

THIS PAGE BLANK (USPTO)

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開平9-87260

(43) 公開日 平成9年(1997)3月31日

(51) Int. Cl. ⁶

識別記号

F I

C07D267/14

C07D267/14

A61K 31/395

ADN

A61K 31/395

ADN

31/55

AED

31/55

AED

31/675

31/675

C07D223/16

C07D223/16

A

審査請求 未請求 請求項の数14 O L (全19頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号

特願平7-249758

(22) 出願日

平成7年(1995)9月27日

(71) 出願人 000002934

武田薬品工業株式会社

大阪府大阪市中央区道修町四丁目1番1号

(72) 発明者 行正 秀文

奈良県奈良市紀寺東口町683番地の3

(72) 発明者 杉山 泰雄

兵庫県川西市大和東5丁目7番2号

(72) 発明者 兎澤 隆一

茨城県つくば市並木4丁目16-1 ガーデ
ンヒルズ並木215

(74) 代理人 弁理士 青山 葆 (外1名)

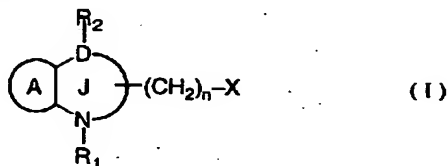
(54) 【発明の名称】 縮合環化合物とその用途

(57) 【要約】

【課題】 高脂血症の予防又は治療に有用なコレステロール低下作用及びトリグリセライド低下作用を有する縮合環化合物、その製造法及び用途の提供。

【解決手段】 式 (I) :

【化1】



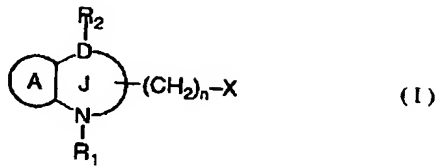
-X以外にさらに置換基を有していてもよく、nは1、2を示す。]で表わされる化合物又はその塩；その製造法；及びこれを含有する組成物、特にスクアレン合成酵素阻害剤、トリグリセライド低下剤、及び脂質低下剤。

[R₁は水素又は置換されていてもよい炭化水素基、R₂は水素又は各々置換されていてもよい炭化水素基または芳香族複素環基、Xは置換されていてもよいホスホン酸基又は各々アミド化されていてもよいスルホン酸基若しくはスルフィン酸基、環Aは置換されていてもよいベンゼン環又は芳香族複素環、環Jは環構成原子として3個以下のヘテロ原子を含有する7又は8員の複素環、Dは炭素または窒素を示し、環JはR₁、R₂及び-(CH₂)_n

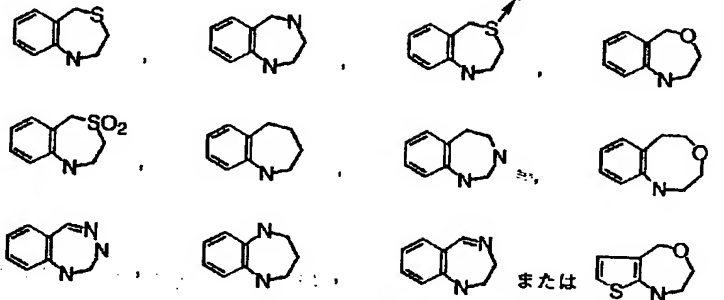
【特許請求の範囲】

【請求項1】 式(I)：

【化1】



【式中、R₁は水素または置換されていてもよい炭化水素基を、R₂は水素、置換されていてもよい炭化水素基または置換されていてもよい芳香族複素環基を、Xは置換されていてもよいホスホン酸基、アミド化されていてもよいスルホン酸基またはアミド化されていてもよいスルフィン酸基を、環Aは置換されていてもよいベンゼン環



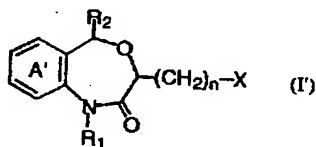
である請求項1記載の化合物。

【請求項6】 Xがエステル化、チオエステル化またはアミド化されていてもよいホスホン酸基である請求項1記載の化合物。

【請求項7】 環Jがオキソ基で置換されている請求項1記載の化合物。

【請求項8】 式(I)で表される化合物が式(I')：

【化3】



【式中、環A'は置換されていてもよいベンゼン環を示し、他の記号は請求項1記載と同意義】である請求項1記載の化合物。

【請求項9】 請求項1記載の化合物を含有する組成物。

【請求項10】 請求項1記載の化合物を含有するスクアレン合成酵素阻害剤。

【請求項11】 請求項1記載の化合物を含有するトリグリセライド低下剤。

【請求項12】 請求項1記載の化合物を含有する脂質低下剤。

または芳香族複素環を、環Jは環構成原子として3個以下のヘテロ原子を含有する7または8員の複素環を、Dは炭素原子または窒素原子を示し、環JはR₁、R₂及び-(CH₂)_n-X以外にさらに置換基を有していてもよく、nは1または2を示す。】で表わされる化合物またはその塩。

【請求項2】 R₁が分枝状低級アルキル基である請求項1記載の化合物。

【請求項3】 R₂が置換されたフェニル基である請求項1記載の化合物。

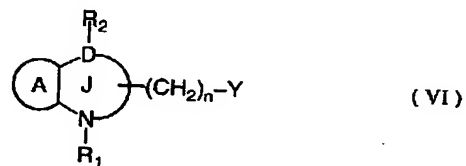
【請求項4】 Dが炭素原子である請求項1記載の化合物。

【請求項5】 環Aと環Jとからなる縮合環が【化2】

【請求項13】 高脂血症予防又は治療用である請求項12記載の剤。

【請求項14】 (a) 式(VI)：

【化4】

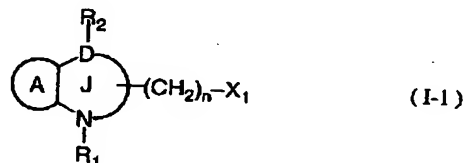


【式中、Yは脱離基を示し、他の記号は請求項1記載と同意義】で表される化合物またはその塩と式(VI I)：

P(OR₃), (VII I)

【式中、R₃は炭化水素基を示す】で表される化合物とを反応させ、必要により、加水分解して式(I-1)：

【化5】

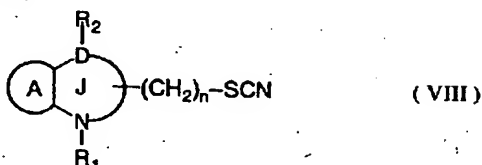


【式中、X₁はエステル化されていてもよいホスホン酸基を示し、他の記号は請求項1記載と同意義】で表される

化合物またはその塩を得るか；

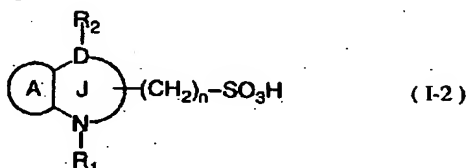
(b) 式 (V I I I) ；

【化 6】



【式中、各記号は請求項 1 記載と同意義】で表される化合物またはその塩を酸化し、式 (I - 2) ；

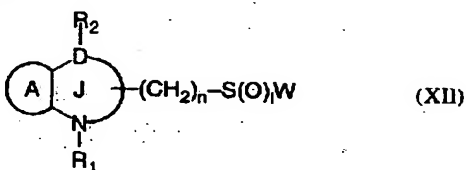
【化 7】



【式中、各記号は請求項 1 記載と同意義】で表される化合物またはその塩を得るか；

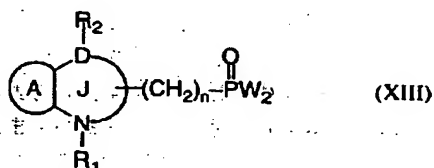
(c) 式 (X I I) ；

【化 8】



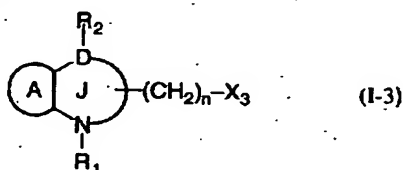
【式中、Wはハロゲン原子を、lは 1 または 2 を示し、他の記号は請求項 1 記載と同意義】で表される化合物またはその塩あるいは式 (X I I I) ；

【化 9】



【式中、Wはハロゲン原子を示し、他の記号は請求項 1 記載と同意義】で表される化合物またはその塩とアルコール、チオール又はアミンとを反応させることにより、式 (I - 3) ；

【化 1 0】

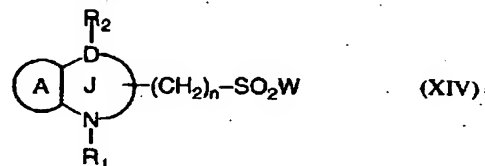


【式中、X1 はエステル化、チオエステル化またはアミド

化されているホスホン酸基、アミド化されているスルホン酸基またはアミド化されているスルフィン酸基を示し、他の記号は請求項 1 記載と同意義】で表される化合物またはその塩を得るか；あるいは

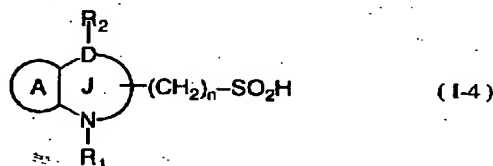
(d) 式 (X I V) ；

【化 1 1】



【式中、Wはハロゲン原子を示し、他の記号は請求項 1 記載と同意義】で表される化合物またはその塩を還元し、式 (I - 4) ；

【化 1 2】



【式中、各記号は請求項 1 記載と同意義】で表される化合物またはその塩を得る請求項 1 記載の化合物の製造法。

【発明の詳細な説明】

【0 0 0 1】

【発明の属する技術分野】本発明は、高脂血症の予防または治療に有用なコレステロール低下作用及びトリグリセライド低下作用を有する新規縮合環化合物に関する。

【0 0 0 2】

【従来の技術】血清脂質濃度の異常増加を高脂質血症(hyperlipidemia)または高脂血症(hyperlipemia)と呼ぶ。血清脂質にはコレステロール(コレステロールエステル、遊離コレステロール)、リン脂質(レシチン、スフィンゴミエリンなど)、トリグリセライド(中性脂肪)、遊離脂肪酸、その他のステロール類などがあるが、とくに臨床的に問題となるのは、コレステロール、トリグリセライドの増加である(COMMON DISEASE SERIES No. 1-9 高脂血症 中村治雄編集 1991年10月10日発行南江堂)。したがって、血中脂質値の適切なコントロールは、虚血性心疾患、脳梗塞などに代表される動脈硬化に関連した諸疾患の予防または治療に極めて重要である。また、高トリグリセライド血症は、膵障害を併発すると考えられている。血中コレステロール値を低下させる薬剤としては、コレステラミン(Cholestyramine)、コレステポール(Colestipol)等の胆汁酸を捕捉してその吸収を阻害するもの(例、米国特許第4027009号)、メリナミド(Melinamide)(フランス特許第1476569号)等のアシルコエンザイムAコレステロールアシル移転酵素(ACAT)を阻害してコレステロールの腸管吸

収を抑制するもの等の他、コレステロールの生合成を抑制する薬剤が注目されている。コレステロール生合成抑制薬剤として、特に3-ヒドロキシ-3-メチルグルタリルコエンザイムA(HMG-CoA)還元酵素を阻害するロバスタチン(Lovastatin)(米国特許第4231938号)、シンバスタチン(Simvastatin)(米国特許第444784号)、プラバスタチン(Pravastatin)(米国特許第4346227号)等が医薬に供されている。しかし、HMG-CoA還元酵素を阻害するとコレステロールの生合成以外に、ユビキノン、ドリコールやヘムAの様な、その他の生体に必要な成分の生合成も阻害されるため、それらに起因する副作用が懸念されている。またトリグリセライド低下剤としては、フィブリン酸系化合物、例えば、クロフィブラート(英国特許第860303号)、フェノフィブラート(ドイツ特許第2250327号)などが医薬に供されているが、スタチン系化合物との併用は肝毒性のため禁忌となっている。

【0003】スクアレン合成酵素は、新たにコレステロール生合成経路の必須段階に関与する酵素である。この酵素は、2分子のファルネシルピロリン酸の還元二量化を触媒してスクアレンを形成する酵素である。一方、スクアレン合成酵素を阻害することによるコレステロールの生合成阻害作用を有する化合物としては、ジャーナル・オブ・メディシナル・ケミストリー(Journal of Medicinal Chemistry), Vol. 51, No. 10, 1869頁~1871頁, 1988年、特開平1-213288号公報、特開平2-101088号公報、特開平2-235820号公報、特開平2-235821号公報、特開平3-20226号公報、特開平3-68591号公報、特開平3-148288号公報及び米国特許第5,019,390号、米国特許第5,135,935号、WO9215579号、WO9309115号、ヨーロッパ特許出願公開第567026号、同645377号、同645378号、WO95/21834等の開示されている。尚、高脂血症は、高リポ蛋白血症(hyperlipoproteinemia)とも呼ばれ、リポ蛋白の面から次のように6つの型(WHO分類)に分類されている。

I型:カイルマイクロンの増加を示す高カイルマイクロン血症、

IIa型:低比重リポ蛋白(LDL)の増加を示す高LDL血症(高コレステロール血症)、

IIb型:LDLと超低比重リポ蛋白(VLDL)の増加を示す複合型高脂血症、

III型:β超低比重リポ蛋白(βVLDL)の存在を示す異常βリポ蛋白血症、

IV型:VLDLの増加を示す内因性高トリグリセライド血症、

V型:VLDLとカイルマイクロンの増加を示す混合型高脂血症。

【0004】

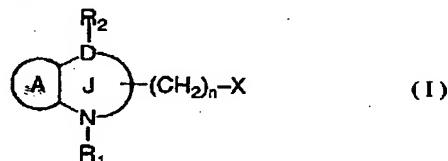
【発明が解決しようとする課題】本発明の目的は、より安全で、かつより強力なスクアレン合成酵素阻害作用によるコレステロール低下作用及びトリグリセライド低下作用の脂質低下作用を通し、高脂血症の予防または治療に有用な、従って医薬としてより有用な化合物を提供することである。

【0005】

【課題を解決するための手段】本発明者らは、上記事情に鑑み、鋭意研究を重ねた結果、4,1-ベンゾオキサゼピン化合物で代表される特定骨格と、特定置換基を有する縮合環化合物を初めて合成し、これらの化合物が、予想外にも、その化学構造に基づいて優れたスクアレン合成酵素阻害作用を有し、コレステロールやトリグリセライドのような脂質低下作用を有することを見出し、本発明を完成するに至った。すなわち、本発明は、式(I):

【0006】

【化13】

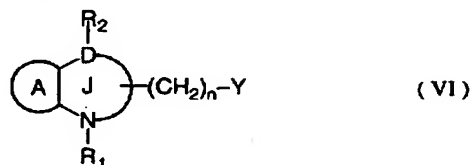


【0007】[式中、R₁は水素または置換されていてもよい炭化水素基を、R₂は水素、置換されていてもよい炭化水素基または置換されていてもよい芳香族複素環基を、Xは置換されていてもよいホスホン酸基、アミド化されていてもよいスルホン酸基またはアミド化されていてもよいスルフィン酸基を、環Aは置換されていてもよいベンゼン環または芳香族複素環を、環Jは環構成原子として3個以下のヘテロ原子を含有する7または8員の複素環を、Dは炭素原子または窒素原子を示し、環JはR₁、R₂及び-(CH₂)_n-X以外にさらに置換基を有していてもよく、nは1または2を示す。]で表わされる化合物またはその塩を提供するものである。また、本発明は、前記式(I)で表される化合物を含有する組成物、特にスクアレン合成酵素阻害剤、トリグリセライド低下剤、および脂質低下剤をも提供する。さらに、本発明は、

(a) 式(VI):

【0008】

【化14】



【0009】[式中、Yは脱離基を示し、他の記号は式

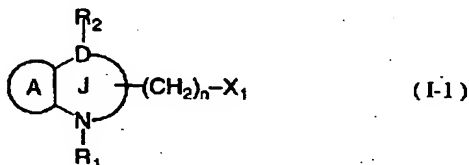
(I) と同意義]で表される化合物またはその塩と式 (V I I) :

$P(OR_1)_3$ (V I I)

[式中、 R_1 は炭化水素基を示す]で表される化合物とを反応させ、必要により、加水分解して式 (I-1) :

[0010]

[化15]

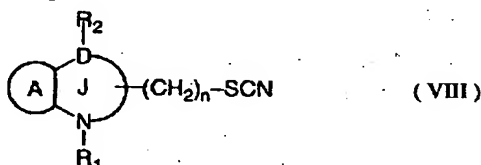


[0011] [式中、 X_1 はエステル化されていてもよいホスホン酸基を示し、他の記号は式 (I) と同意義]で表される化合物またはその塩を得るか;

(b) 式 (V I I I) :

[0012]

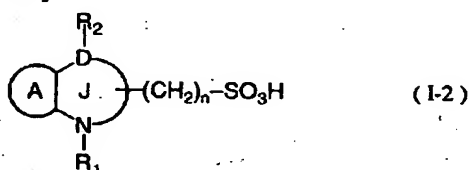
[化16]



[0013] [式中、各記号は式 (I) と同意義]で表される化合物またはその塩を酸化し、式 (I-2) :

[0014]

[化17]

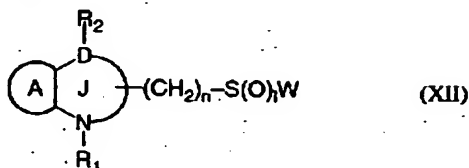


[0015] [式中、各記号は式 (I) と同意義]で表される化合物またはその塩を得るか;

(c) 式 (X I I) :

[0016]

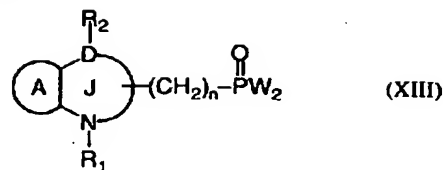
[化18]



[0017] [式中、Wはハロゲン原子を、lは1または2を示し、他の記号は式 (I) と同意義]で表される化合物またはその塩あるいは式 (X I I I) :

[0018]

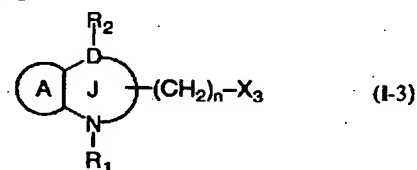
[化19]



[0019] [式中、Wはハロゲン原子を示し、他の記号は式 (I) と同意義]で表される化合物またはその塩とアルコール、チオール又はアミンとを反応させることにより、式 (I-3) :

[0020]

[化20]

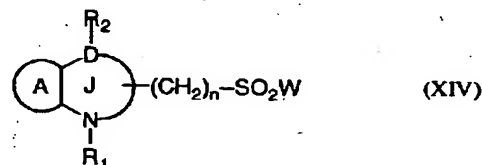


20 [0021] [式中、 X_1 はエステル化、チオエステル化またはアミド化されているホスホン酸基、アミド化されているスルホン酸基またはアミド化されているスルフィン酸基を示し、他の記号は式 (I) と同意義]で表される化合物またはその塩を得るか;あるいは

(d) 式 (X I V) :

[0022]

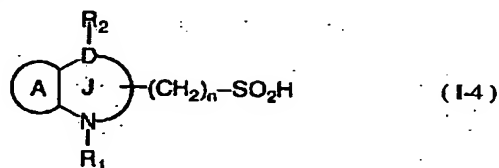
[化21]



[0023] [式中、Wはハロゲン原子を示し、他の記号は式 (I) と同意義]で表される化合物またはその塩を還元し、式 (I-4) :

[0024]

[化22]



[0025] [式中、各記号は式 (I) と同意義]で表される化合物またはその塩を得る前記式 (I) で表される化合物の製造法をも提供する。特に、本発明化合物は、式 $-(CH_2)_n-X$ で表される基を置換基として有する点に構造上の特徴がある。

50 [0026] 前記式中の R_1 で示される「置換されていて

もよい炭化水素基)の炭化水素基としては、脂肪族鎖式炭化水素基、脂環式炭化水素基およびアリアル基などが挙げられるが、なかでも脂肪族鎖式炭化水素基が好ましい。該炭化水素基の脂肪族鎖式炭化水素基としては、直鎖状または分枝鎖状の脂肪族炭化水素基、例えば、アルキル基、アルケニル基、アルキニル基などが挙げられる。なかでもアルキル基が好ましい。該アルキルとしては、例えばメチル、エチル、*n*-プロピル、イソプロピル、*n*-ブチル、イソブチル、*sec*-ブチル、*tert*-ブチル、*n*-ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、1-メチルプロピル、*n*-ヘキシル、イソヘキシル、1,1-ジメチルブチル、2,2-ジメチルブチル、3,3-ジメチルメチル、3,3-ジメチルプロピル、2-エチルブチル、*n*-ヘプチルなどのC₁₋₇アルキルが挙げられ、なかでも、*n*-プロピル、イソプロピル、イソブチル、ネオペンチルなどのC₃₋₅アルキルが好ましく、特にイソブチル、ネオペンチルなどが好ましい。該アルケニル基としては、例えば、ビニル、アリル、イソプロベニル、2-メチルアリル、1-プロベニル、2-メチル-1-プロベニル、2-メチル-2-プロベニル、1-ブテニル、2-ブテニル、3-ブテニル、2-エチル-1-ブテニル、2-メチル-2-ブテニル、3-メチル-2-ブテニル、1-ペンテニル、2-ペンテニル、3-ペンテニル、4-ペンテニル、4-メチル-3-ペンテニル、1-ヘキセニル、2-ヘキセニル、3-ヘキセニル、4-ヘキセニル、5-ヘキセニル等のC₂₋₆アルケニルが挙げられ、なかでも、ビニル、アリル、イソプロベニル、2-メチルアリル、2-メチル-1-プロベニル、2-メチル-2-プロベニル、3-メチル-2-ブテニル等が特に好ましい。該アルキニル基としては、例えば、エチニル、1-プロピニル、2-プロピニル、1-ブチニル、2-ブチニル、3-ブチニル、1-ペンチニル、2-ペンチニル、3-ペンチニル、4-ペンチニル、1-ヘキシニル、2-ヘキシニル、3-ヘキシニル、4-ヘキシニル、5-ヘキシニル等のC₂₋₆アルキニルが挙げられ、中でもエチニル、1-プロピニル、2-プロピニル等が特に好ましい。

【0027】該炭化水素基の脂環式炭化水素基としては、飽和または不飽和の脂環式炭化水素基、例えば、シクロアルキル基、シクロアルケニル基、シクロアルカジエニル基等が挙げられる。該シクロアルキル基としては炭素数3~9個のシクロアルキル基が好ましく、例えば、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、シクロオクチル、シクロノニル等が挙げられ、中でも、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル等のC₃₋₆シクロアルキル基が好ましい。該シクロアルケニル基としては、例えば、2-シクロペンテン-1-イル、3-シクロペンテン-1-イル、2-シクロヘキセン-1-イル、3-シクロヘキセン-1-イル、1-シクロ

ブテン-1-イル、1-シクロペンテン-1-イル等が挙げられる。該シクロアルカジエニル基としては、例えば、2,4-シクロペンタジエン-1-イル、2,4-シクロヘキサジエン-1-イル、2,5-シクロヘキサジエン-1-イルなどのC₅₋₇シクロアルカジエニル基が挙げられる。該炭化水素基のアリアル基としては、炭素数6~18の単環式または縮合多環式芳香族炭化水素基が挙げられ、例えば、フェニル、ナフチル、アントリル、フェナントリル、アセナフチレニル等が挙げられ、なかでもフェニル、1-ナフチル、2-ナフチル等が特に好ましい。

【0028】R₁で示される「置換されていてもよい炭化水素基」の置換基としては、置換されていてもよいアリアル基、置換されていてもよいシクロアルキル基もしくはシクロアルケニル基、置換されていてもよい複素環基、置換されていてもよいアミノ基、置換されていてもよい水酸基、置換されていてもよいチオール基、ハロゲン(例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素)、オキソ等が挙げられ、該炭化水素基はこれらの任意の置換基により置換可能な位置で1~5個(好ましくは1~3個)置換されていてもよい。該置換されていてもよいアリアル基のアリアル基としては、炭素数6~18のアリアル基、例えばフェニル、ナフチル、アントリル、フェナントリル、アセナフチレニル等が挙げられ、なかでもフェニル、1-ナフチル、2-ナフチルが好ましい。該置換されていてもよいアリアル基の置換基としては、炭素数1~3個のアルコキシ基(例、メトキシ、エトキシ、プロポキシ等)、ハロゲン原子(例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素)、炭素数1~3個のアルキル基(例、メチル、エチル、プロピル等)等が挙げられ、該アリアル基はこれらの任意の置換基で1~2個置換されていてもよい。該置換されていてもよいシクロアルキル基のシクロアルキル基としては、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル等のC₃₋₇シクロアルキル基等が挙げられる。該置換されていてもよいシクロアルキル基の置換基とその置換数としては、前記置換されていてもよいアリアル基における置換基と同様な種類と個数が挙げられる。該置換されていてもよいシクロアルケニル基のシクロアルケニル基としては、シクロプロベニル、シクロブテニル、シクロペンテニル、シクロヘキセニル等のC₃₋₆のシクロアルケニル基等が挙げられる。該置換されていてもよいシクロアルケニル基の置換基とその置換数としては、前記置換されていてもよいアリアル基における置換基と同様な種類と個数が挙げられる。該置換されていてもよい複素環基の複素環基としては、環系を構成する原子(環原子)として、酸素、硫黄、窒素のうち少なくとも1個のヘテロ原子をもつ芳香族複素環基、飽和あるいは不飽和の非芳香族複素環基(脂肪族複素環基)が挙げられるが、好ましくは芳香族複素環基である。該芳香族複素環基としては、芳香族単環

式複素環基(例、フリル、チエニル、ピロリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、イミダゾリル、ピラゾリル、1,2,3-オキサジアゾリル、1,2,4-オキサジアゾリル、1,3,4-オキサジアゾリル、フラザニル、1,2,3-チアジアゾリル、1,2,4-チアジアゾリル、1,3,4-チアジアゾリル、1,2,3-トリアゾリル、1,2,4-トリアゾリル、テトラゾリル、ピリジル、ピリダジニル、ピリミジニル、ピラジニル、トリアジニル等のO、S、Nのヘテロ原子を1~4個環構成原子として含んでいてもよい5~7員芳香族単環式複素環基)及び芳香族縮合複素環基(例:ベンゾフラニル、イソベンゾフラニル、ベンゾ[b]チエニル、インドリル、イソインドリル、1H-インダゾリル、ベンズイミダゾリル、ベンゾオキサゾリル、1,2-ベンゾイソオキサゾリル、ベンゾチアゾリル、1,2-ベンゾイソチアゾリル、1H-ベンゾトリアゾリル、キノリル、イソキノリル、シンノリニル、キナゾリニル、キノキサリニル、フタラジニル、ナフチリジニル、プリニル、プテリジニル、カルバゾリル、 α -カルボリニル、 β -カルボリニル、 γ -カルボリニル、アクリジニル、フェノキサジニル、フェノチアジニル、フェナジニル、フェノキサチイニル、チアントレニル、フェナトリジニル、フェナトリロリニル、インドリジニル、ピロロ[1,2-b]ピリダジニル、ピラゾロ[1,5-a]ピリジニル、イミダゾ[1,2-a]ピリジニル、イミダゾ[1,5-a]ピリジニル、イミダゾ[1,2-b]ピリダジニル、イミダゾ[1,2-a]ピリミジニル、1,2,4-トリアゾロ[4,3-a]ピリジニル、1,2,4-トリアゾロ[4,3-b]ピリダジニル等のO、S、Nのヘテロ原子を1~4個環構成原子として含んでいてもよい5~7員複素環の少なくとも1つが、同様な複素環ないしC₆-C₆炭素環と縮合した環)が挙げられるが、なかでもフリル、チエニル、インドリル、イソインドリル、ピラジニル、ピリジニル、ピリミジニルなどが好ましい。該非芳香族複素環基としては、例えば、オキシラニル、アゼチジニル、オキセタニル、チエタニル、ピロリジニル、テトラヒドロフリル、チオラニル、ピベリジニル、テトラヒドロピラニル、モルホリニル、チオモルホリニル、ピベラジニル等のO、S、Nのヘテロ原子を1~3個含んでいてもよい5~6員非芳香族複素環基が挙げられる。該置換されていてもよい複素環基の置換基としては、炭素数1~3個のアルキル基(例:メチル、エチル、プロピル等)等が挙げられる。該置換されていてもよいアミノ基、置換されていてもよい水酸基、及び置換されていてもよいチオール基における置換基としては、例えば低級(C₁₋₃)アルキル(例、メチル、エチル、プロピル等)等が挙げられる。また、R₁で表わされる置換されていてもよい炭化水素基における炭化水素基が脂環式炭化水素基又はアリール基である場合、置換基としては、さらに炭素数1~3個のアルキル基(例、メチル、エチル、プロピルなど)でもよ

い。さらに、R₁としては、オキシ基で置換された炭化水素基、すなわちカルボン酸から誘導されるアシル基が含まれる。このようなアシル基としては、とりわけ炭素数1~6のアシル基(例、フォルミル、アセチル、プロピオニル、ブチリル、イソブチリル、バレリル、イソバレリル、ピバロイル、ヘキサノイル、ジメチルアセチル、トリメチルアセチルなど)が好ましい。また該アシル基は、置換可能な位置に1~5個の置換基を有していてもよく、該置換基としては、ハロゲン(例、フッ素、塩素、臭素)が挙げられる。

【0029】R₁は、好ましくは、分枝状低級アルキル基である。

【0030】R₁で示される置換されていてもよい炭化水素基の炭化水素基としては、R₁で示される置換されていてもよい炭化水素基の炭化水素基と同様のものが挙げられる。該炭化水素基の置換基としては、ハロゲン(例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など)、置換されていてもよい低級アルキル、置換されていてもよい低級アルコキシ、置換されていてもよい水酸基、ニトロ、シアノなどが挙げられ、該炭化水素基はこれらの置換基の同一又は異なる1~3個(好ましくは1~2個)で置換されていてもよい。該低級アルキルとしては、例えば、メチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、n-ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル等の炭素数1~4のアルキル基が挙げられるが、特にメチル、エチルが好ましい。該低級アルコキシとしては、メトキシ、エトキシ、n-プロポキシ、イソプロポキシ、n-ブトキシ、イソブトキシ、sec-ブトキシ、tert-ブトキシ等の炭素数1~4のアルコキシ基が挙げられるが、特にメトキシ、エトキシが好ましい。該置換されていてもよい低級アルキル基又は置換されていてもよい低級アルコキシ基の置換基としては、ハロゲン原子(例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素等)等が挙げられ、該低級アルキル基又は低級アルコキシ基はその任意の位置で1~5個置換されていてもよい。該置換されていてもよい水酸基における置換基としては、例えば低級(C₁₋₃)アルキル基(例、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、tert-ブチル等)、C₃₋₆シクロアルキル基(シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル等)、C₆₋₁₀アリール基(例、フェニル、1-ナフチル、2-ナフチル等)、C₇₋₁₀アラール基(例、ベンジル、フェネチルなど)などが挙げられる。また、R₂で示される置換されていてもよい炭化水素基の炭化水素基が上記アリール基の時、これらの置換基は、隣接する置換基同志で環を形成していてもよく、例えば、アリール基がフェニル基の時、

【0031】

【化23】

13



【0032】で示されるものが挙げられ、さらに該環は低級(C_{1-4})アルキル基(例、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル等)などで置換されていてもよい。

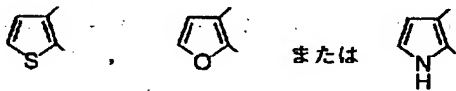
【0033】 R_1 で示される「置換されていてもよい芳香族複素環基」の芳香族複素環基としては、 R_1 で詳述されている芳香族複素環基が挙げられるが、なかでもフリル、チエニル、インドリル、イソインドリル、ピラジニル、ピリジル、ピリミジル、イミダゾリルなどが好ましい。該芳香族複素環基の置換基としては、炭素数1~3個のアルキル(例、メチル、エチル、プロピルなど)などが挙げられる。

【0034】上記した中でも、 R_1 としては、置換されていてもよいフェニル基が好ましく、さらに好ましくは、置換されたフェニル基、特に、ハロゲン、低級アルコキシなどで置換されたフェニル基が好ましい。

【0035】環Aで示される芳香族複素環としては、 R_1 で詳述されている芳香族複素環基が挙げられるが、なかでも

【0036】

【化24】



【0037】で表わされるものが好ましい。

【0038】環Aで示される「置換されていてもよいベンゼン環」および「置換されていてもよい芳香族複素環」の置換基としては、ハロゲン(例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素)、炭素数1~4個の置換されていてもよい低級アルキル基(例、メチル、エチル、プロピル、ブチル、tert-ブチル等)、炭素数1~4個の置換されていてもよい低級アルコキシ基(例、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、tert-ブトキシ等)、ニトロ基、シアノなどが挙げられる。環Aはこれらの置換基を1~3個、好ましくは1~2個有していてもよい。また、これらの置換基は、隣接する置換基同志で環を形成してもよい。該置換されていてもよい低級アルキル基又は置換されていてもよい低級アルコキシ基の置換基としては、ハロゲン原子(例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素)等が挙げられ、任意の位置に1~3個置換されていてもよい。環Aとしてはメトキシもしくは塩素原子で置換されたものが好ましく、特に塩素原子で置換されたものが好ましい。

【0039】環Jで示される「環構成原子として3個以下のヘテロ原子を含有する7または8員の複素環」における複素環としては、例えば、O、S(O) q (q は0、1または2を示す)およびNのうちの少なくとも1個を含む7または8員の飽和もしくは不飽和の複素環が挙げられ

14

る。ただし、該複素環の環を構成する原子(環構成原子)におけるヘテロ原子は3個以下である。

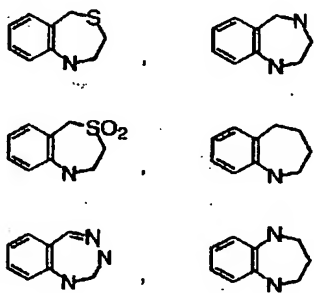
【0040】環J中のDは、好ましくは、炭素原子である。

【0041】また、環Jは、 R_1 、 R_2 及び $-(CH_2)_n-X$ で示される基以外に、さらに置換基を置換可能な位置に、1~2個有していてもよい。かかる R_1 、 R_2 及び $-(CH_2)_n-X$ で示される基以外の置換基としては、該置換基が環J上の窒素原子に結合する場合、アルキル基(例、メチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、n-ブチル、イソブチル、tert-ブチル、n-ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル等の C_{1-4} アルキルなど)、カルボン酸アシル基(例、ホルミル、アセチル、プロピオニル、ブチロイル等の C_{1-4} アシル基)などが挙げられる。該アルキル基またはアシル基は、さらにハロゲン原子(例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素)で1~5個置換されていてもよい。また、該置換基が環J上の炭素原子に結合する場合、該置換基としては、オキソ、チオキソ、置換されていてもよい水酸基、置換されていてもよいアミノ基などが挙げられる。

【0042】該「置換されていてもよい水酸基」の置換基としては、例えば低級(C_{1-4})アルキル(例、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、tert-ブチルなど)、 C_{1-4} シクロアルキル基(例、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシルなど)、置換されていてもよい C_{1-4} アリール基(例、フェニル、1-ナフチル、2-ナフチルなど)、置換されていてもよいアラールキル基(C_{6-10} アリール- C_{1-4} アルキル)(例、ベンジル、フェネチルなど)などが挙げられる。該置換されていてもよいアリール基および置換されていてもよいアラールキル基の置換基としては、ハロゲン原子(例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素)、低級(C_{1-4})アルキル基(例、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、tert-ブチルなど)でエステル化されていてもよいカルボキシル基などが挙げられる。

【0043】該「置換されていてもよいアミノ基」の置換基としては、例えば低級(C_{1-4})アルキル(例、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、tert-ブチルなど)、 C_{1-4} シクロアルキル基(例、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシルなど)、置換されていてもよい C_{1-4} アリール基(例、フェニル、1-ナフチル、2-ナフチルなど)、置換されていてもよいアラールキル基(C_{6-10} アリール- C_{1-4} アルキル)(例、ベンジル、フェネチルなど)などが挙げられる。該置換されていてもよいアリール基および置換されていてもよいアラールキル基の置換基としては、ハロゲン原子(例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素)、低級(C_{1-4})アルキル基(例、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、tert-ブチルなど)でエステル化されていてもよいカルボキシル基などが挙げられる。また、2個の

窒素原子上の置換基が窒素原子と一緒にあって環状アミノ基を形成していてもよく、このような環状アミノ基の例としては、1-アゼチジニル、1-ピロリジニル、ピペリジノ、モルホリノ、チオモルホリノ、1-ピペラジニルなど、さらに、N、O、Sのヘテロ原子を環構成原子として含んでいてもよい4~7員環状アミノ基が挙げられる。



【0047】などが好ましい。

【0048】Xで示される「置換されていてもよいホスホン酸基」としてはホスホン酸基（すなわちホスホノ基）の他に、例えばエステル化、チオエステル化またはアミド化されているホスホン酸基などが挙げられる。該エステル化されているホスホン酸基としては、例えば低級炭化水素ホスホン酸エステル[例、ジメチルホスホン酸エステル、ジエチルホスホン酸エステル、ジプロピルホスホン酸エステル、ジイソプロピルホスホン酸エステル、ジブチルホスホン酸エステル、ジイソブチルホスホン酸エステルなどのジ(C₁₋₄アルキル)ホスホン酸エステル、ジフェニルホスホン酸エステルなどのジ(C₆₋₁₁アリール)ホスホン酸エステルなどのジ(C₁₋₁₁アリール-C₁₋₄アルキル)ホスホン酸エステル等]を形成しているホスホン酸基が挙げられる。該チオエステル化されているホスホン酸基としては、例えば前記低級炭化水素ホスホン酸エステルと同様の低級炭化水素有する低級炭化水素ホスホン酸チオエステルを形成しているホスホン酸基が挙げられる。該アミド化されているホスホン酸基としては、置換されていてもよいホスホン酸アミドを形成しているホスホン酸基が挙げられる。該ホスホン酸アミドのアミドを構成するアミノ基としてはアミノ基の他に、低級炭化水素アミノ

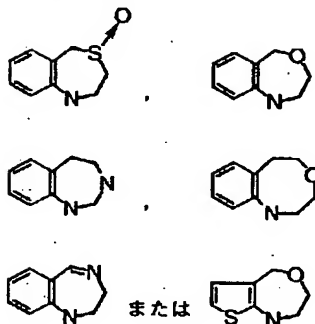
【0049】Xで示される「アミド化されていてもよいスルホン酸基」としては、スルホン酸基（すなわちスルホ基）の他に、スルホン酸アミドを形成しているスルホ

【0044】環Jとしては、R₁、R₂、-(CH₂)_n-Xで示される基以外に、置換可能な位置に、オキソまたはチオキソ、特にオキソが置換しているものが好ましい。

【0045】環Aと環Jとからなる縮合環としては、例えば

【0046】

【化2.5】



ン酸基が挙げられる。該スルホン酸アミドのアミドを構成するアミノ基としてはアミノ基の他に、低級炭化水素アミノ基、例えばC₁₋₄アルキルアミノ(例、メチルアミノ、エチルアミノ、プロピルアミノ、イソプロピルアミノ、ブチルアミノ、1-ブチルアミノ、ヘキシルアミノ、1-メチルペンチルアミノ、2-メチルペンチルアミノ、3-メチルペンチルアミノ、4-メチルペンチルアミノ、1,1-ジメチルブチルアミノ、2,2-ジメチルブチルアミノ、ペンチルアミノ、1-メチルヘキシルアミノ、2-メチルヘキシルアミノ、3-メチルヘキシルアミノ、4-メチルヘキシルアミノ、5-メチルヘキシルアミノ等)、C₆₋₁₁アリール-C₁₋₄アルキルアミノ(例、ベンジルアミノ)、C₆₋₁₁アリールアミノ(例、フェニルアミノ)、ピペリジノ、モルホリノ、チオモルホリノ、ピロリジノ等を挙げることができる。

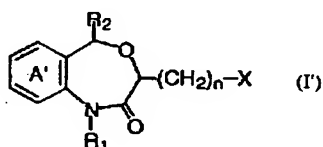
【0050】Xで示される「アミド化されていてもよいスルフィン酸基」としては、スルフィン酸基（すなわちスルフィノ基）の他に、スルフィン酸アミドを形成しているスルフィン酸基が挙げられる。該スルフィン酸アミドのアミドを構成するアミノ基としては、アミノ基の他に、上記Xで示されるアミド化されていてもよいスルホン酸基について例示した低級炭化水素アミンが挙げられる。

【0051】式(VI)中のYで示される脱離基としては、例えばメタンスルホンイルオキシ等のC₁₋₄アルキルスルホンイルオキシ、トルエンスルホンイルオキシ、ベンゼンスルホンイルオキシ等の(置換されていてもよいC₆₋₁₁アリール)-スルホンイルオキシなどが挙げられる。式(VII)中のR₁で示される炭化水素基としては、例えば前記Xで示される置換されていてもよいホスホン酸基を構成する低級炭化水素基が挙げられる。式(I-1)中のX₁で示されるエステル化されていてもよいホスホン酸基としては、前記Xで示される置換されていてもよい

ホスホン酸基として例示した基が挙げられる。式 (X I I) または式 (X I I I) 中の W で示されるハロゲン原子としては、例えばフッ素、塩素、臭素、ヨウ素が挙げられる。式 (I-3) 中の X₁ で示されるエステル化、チオエステル化またはアミド化されているホスホン酸基、アミド化されているスルホン酸基またはアミド化されているスルフィン酸基としては、例えば前記 X で示されるこれらの基として例示したものが挙げられる。式 (I) で表される化合物のうち、好ましい化合物として例えば、式 (I') :

【0052】

【化26】



【0053】【式中、環 A' は置換されていてもよいベンゼン環を示し、他の記号は式 (I) の意義に同じ】で表される化合物が挙げられる。環 A' は、環 A で示される置換されていてもよいベンゼン環と同じ意義である。とりわけ、式 (I') で表される化合物の場合、通常、3 位、5 位に関して光学活性体が好ましく、又 7 員環に対し、3 位の R₁ と 5 位の -(CH₂)_n-X が互いに反対方向になっているトランス体が好ましい。

【0054】式 (I) で表される化合物【式 (I-1)、(I-2)、(I-3)、(I-4) で表される化合物を包含する】の塩、あるいは式 (V I)、(V I I)、(X I I)、(X I I I)、(X I V) で表される化合物の塩としては、例えば塩酸塩、臭化水素酸塩、硫酸塩、硝酸塩、リン酸塩等の無機塩、例えば酢酸塩、酒石酸塩、クエン酸塩、フマル酸塩、マレイン酸塩、トルエンスルホン酸塩、メタンスルホン酸塩等の有機酸塩、例えばナトリウム塩、カリウム塩、カルシウム塩、アルミニウム塩等の金属塩、例えばトリエチルアミン塩、グアニジン塩、アンモニウム塩、ヒドラジン塩、キニーネ塩、シンコニン塩等の塩基の塩等の薬理学的に許容されうる塩が挙げられる。

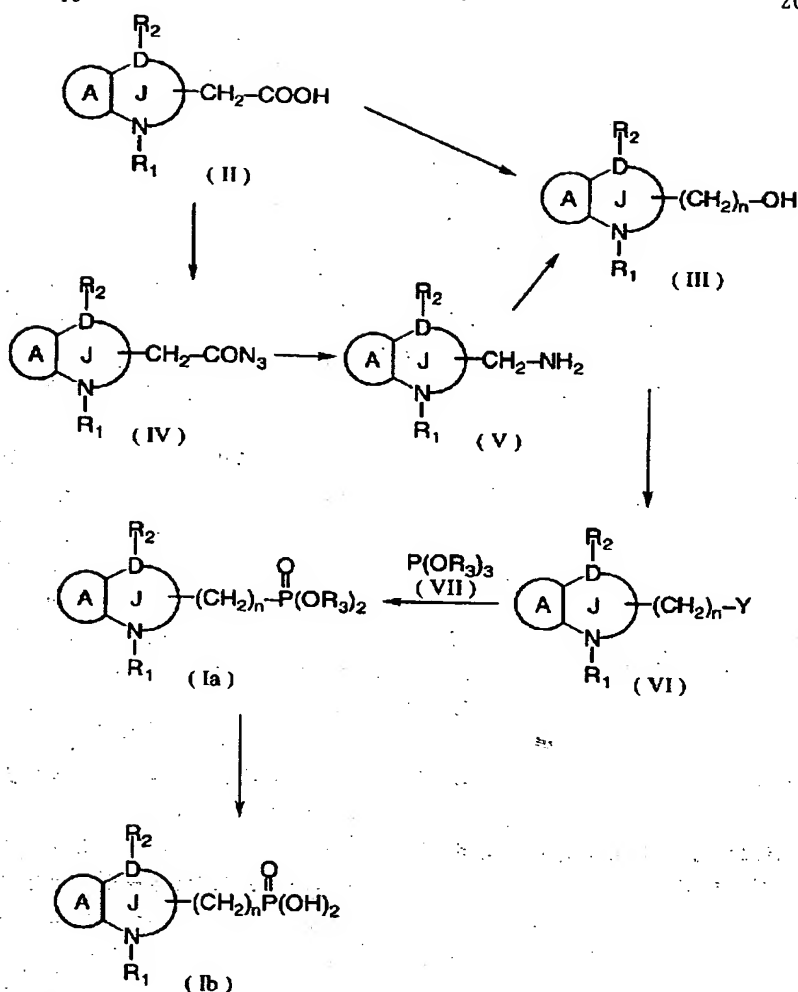
【0055】式 (I) で表される化合物の好ましい具体例としては、[(3 S, 5 S)-7-クロロ-5-(2, 3-ジメトキシフェニル)-1-ネオペンチル-2-オキソ-1, 2, 3, 5-テトラヒドロ-4, 1-ベンゾオキサゼピン-3-イル]メチルホスホン酸ジアミド、[(3 S, 5

S)-7-クロロ-5-(2, 3-ジメトキシフェニル)-1-ネオペンチル-2-オキソ-1, 2, 3, 5-テトラヒドロ-4, 1-ベンゾオキサゼピン-3-イル]メチルホスホン酸ジメチルアミド、[(3 S, 5 S)-7-クロロ-5-(2, 3-ジメトキシフェニル)-1-ネオペンチル-2-オキソ-1, 2, 3, 5-テトラヒドロ-4, 1-ベンゾオキサゼピン-3-イル]メチルホスホン酸ビス(ジメチルアミド)、[(3 S, 5 S)-7-クロロ-5-(2, 3-ジメトキシフェニル)-1-ネオペンチル-2-オキソ-1, 2, 3, 5-テトラヒドロ-4, 1-ベンゾオキサゼピン-3-イル]メチルホスホン酸ジエチルアミド、[(3 S, 5 S)-7-クロロ-5-(2, 3-ジメトキシフェニル)-1-ネオペンチル-2-オキソ-1, 2, 3, 5-テトラヒドロ-4, 1-ベンゾオキサゼピン-3-イル]メチルホスホン酸ジフェニルアミド、[(3 S, 5 S)-7-クロロ-5-(2, 3-ジメトキシフェニル)-1-ネオペンチル-2-オキソ-1, 2, 3, 5-テトラヒドロ-4, 1-ベンゾオキサゼピン-3-イル]メチルホスホン酸ジベンジルアミド、[(3 S, 5 S)-7-クロロ-5-(2, 3-ジメトキシフェニル)-1-ネオペンチル-2-オキソ-1, 2, 3, 5-テトラヒドロ-4, 1-ベンゾオキサゼピン-3-イル]メチルスルホン酸メチルアミド、[(3 S, 5 S)-7-クロロ-5-(2, 3-ジメトキシフェニル)-1-ネオペンチル-2-オキソ-1, 2, 3, 5-テトラヒドロ-4, 1-ベンゾオキサゼピン-3-イル]メチルスルホン酸ジメチルアミド、[(3 S, 5 S)-7-クロロ-5-(2, 3-ジメトキシフェニル)-1-ネオペンチル-2-オキソ-1, 2, 3, 5-テトラヒドロ-4, 1-ベンゾオキサゼピン-3-イル]メチルスルホン酸エチルアミド、[(3 S, 5 S)-7-クロロ-5-(2, 3-ジメトキシフェニル)-1-ネオペンチル-2-オキソ-1, 2, 3, 5-テトラヒドロ-4, 1-ベンゾオキサゼピン-3-イル]メチルスルホン酸フェニルアミド、[(3 S, 5 S)-7-クロロ-5-(2, 3-ジメトキシフェニル)-1-ネオペンチル-2-オキソ-1, 2, 3, 5-テトラヒドロ-4, 1-ベンゾオキサゼピン-3-イル]メチルスルホン酸ベンジルアミドが挙げられる。

【0056】本発明の式 (I) で表される化合物の製造法の好ましい具体例を以下に述べる。

【0057】

【化27】



【0058】[式中、Yは脱離基を、R₃は炭化水素基を示し、他の記号は前記と同意義]

式(V)で示される化合物は、式(II)で示される化合物を、溶媒中塩基の存在下、ジフェニルホスホリルアジドと反応させ式(IV)で表される化合物を得、さらに得られた生成物を溶媒中酸で処理することにより製造することができる。式(II)で表される化合物とジフェニルホスホリルアジドとの反応において用いられる溶媒は、反応を妨げない限りいずれでもよく、例えば、ジメチルホルムアミドやジクロロメタン、ジクロロエタン、クロロホルム等のハロゲン系溶媒、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン等のエーテル系溶媒などが挙げられる。用いられる塩基としては、主にトリエチルアミン、4-ジメチルアミノピリジン、トリエチレンジアミン、テトラメチルエチレンジアミンなどが挙げられる。式(II)で表される化合物1モルに対し、ジフェニルホスホリルアジドは1~10モル当量、好ましくは1.5~3モル当量程度用いる。反応温度は-20~50℃、好ましくは0~20℃程度である。反応時間は0.5~5時間、好ましくは1~2時間程度である。以上の反応により得られた式(IV)で表される化合物を酸で処理する場合、用いられる溶媒は、水、ジオキサン、ジメチル

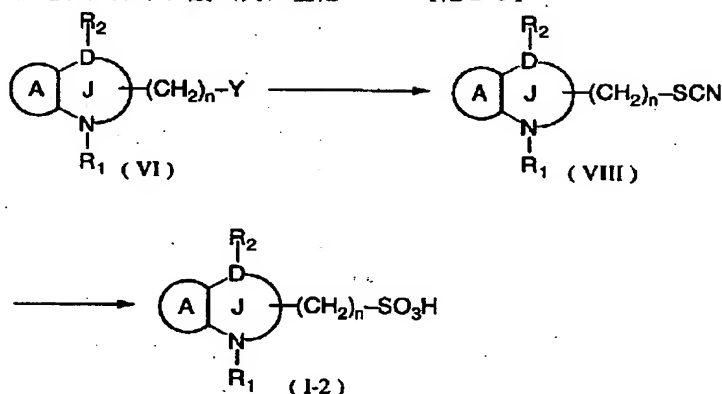
ホルムアミドなどが挙げられ、用いられる酸としては、硫酸、塩酸、硝酸、臭化水素酸などの鉱酸が挙げられる。反応温度は20~200℃、好ましくは50~100℃程度であり、反応時間は0.5~5時間、好ましくは1~2時間程度である。

【0059】式(III)で示される化合物のうちn=2の場合は、式(II)で示される化合物は、式(II)で示される化合物を自体公知の方法により低級アルキルエステル(例、メチルエステル、エチルエステル等)に導いたり、塩化炭酸エチルエステルで酸無水物に導いた後、得られた化合物を還元反応に付すことにより製造することができる。例えば、プロトン性溶媒(例、メタノール、エタノール、プロパノール、ブタノールなど)もしくは非プロトン性溶媒(例えば、エチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン等)の溶媒中、金属水素錯化合物(例えば、水素化アルミニウムリチウム、水素化アルミニウムナトリウム、水素化ホウ素ナトリウムなど)で処理することにより製造することができる。このような金属水素錯化合物は、式(II)で表される化合物の低級アルキルエステルまたは酸無水物1モルに対して、通常0.3~5モル当量、好ましくは0.5~2モル当量程度用いられる。また反応温度は-20~100℃、好ましくは0~

20℃程度である。反応時間は通常0.5～10時間、好ましくは1～3時間程度である。

【0060】また式(ⅠⅠⅠ)(n=1)で示される化合物は、式(V)で示される化合物のアミン部分を水酸基に変換することによっても製造することができる。例えば式(V)で示される化合物を溶媒中酸存在下、亜硝酸ナトリウムを加えた後、得られたジアゾ化合物を溶媒中、塩基存在下で処理することにより製造することができる。ジアゾ化する方法としては、例えば、水又は含水のジオキサンや含水のジメチルホルムアミド等の溶媒中、式(V) 10 で示される化合物1モルに対し、亜硝酸ナトリウム0.5～3モル当量、好ましくは1～1.5モル当量用いる。用いられる酸は、反応を妨げない限りいずれでもよく、例えば酢酸、硫酸等が主に用いられる。反応温度は-20～20℃、好ましくは0～5℃、反応時間は5～60分、好ましくは10～30分程度である。

【0061】式(VⅠ)で示される化合物の製造は、式(ⅠⅠⅠ)で示される化合物を例えば、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン等のエーテル系溶媒、ジクロロメタン、ジクロロエタン、クロロホルム、四 20 塩化炭素などのハロゲン系溶媒、ベンゼン、トルエン、ヘキサン、ヘプタン等の炭化水素系溶媒、ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド酢酸エチルエステルなどの溶媒中、必要により水および塩基(例えば、4-ジメチルアミノピリジン、トリエチルアミン、トリエチレンジアミン、トリエチレンジアミン、テトラメチルエチレンジアミンなどの有機塩基や、炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、水素化ナトリウム、水素化カリウム等)の存在下に、ハロゲン化 30 アルカンスルホン酸(例、塩化メタンスルホン酸)、ハロゲン化置換ベンゼンスルホン酸(例、塩化トルエンスルホン酸)、ハロゲン化ベンゼンスルホン酸(例、塩化



【0065】[式中、各記号は前記と同意義]
式(VⅠⅠⅠ)で示される化合物は、式(VⅠ)で示される化合物に、メタノール、エタノール、プロパノール等のアルコール系溶媒中、チオシアン化カリウム、チオシアン化ナトリウムを反応させることにより製造することができる。式(VⅠ)で示される化合物1モルに対し、チオシ 50 アン化ナトリウム又はチオシアン化カリウムは1～1.0

ベンゼンスルホン酸)を反応させて行なうことができる。式(ⅠⅠⅠ)で表される化合物1モルに対して、ハロゲン化アルカンスルホン酸、ハロゲン化置換ベンゼンスルホン酸、ハロゲン化ベンゼンスルホン酸は、通常1～10モル量、好ましくは1～3モル量程度用いられる。また反応温度は-50～100℃、好ましくは0～50℃程度である。反応時間は通常1～48時間、好ましくは5～10時間程度である。

【0062】式(Ⅰa)で示される化合物は、式(VⅠ)で示される化合物と、式(VⅠⅠ)で示される化合物を、例えば溶媒を用いず、又はジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン等のエーテル系溶媒、ジクロロメタン、ジクロロエタン、クロロホルム、四塩化炭素などのハロゲン系溶媒、ベンゼン、トルエン、ヘキサン、ヘプタン等の炭化水素系溶媒、ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシドの溶媒中、式(VⅠ)で示される化合物1 10 モルに対し、式(VⅠⅠ)で示される化合物を通常1～10モル当量、好ましくは1～3モル当量程度用い、また反応時間は0℃～200℃、好ましくは70℃～150℃程度、反応時間は、3時間～48時間、好ましくは10～20時間程度で製造することができる。

【0063】式(Ⅰb)で示される化合物は、式(Ⅰa)で示される化合物を、テトラヒドロフラン、ジオキサン、メタノール、エタノール等の有機溶媒中、硝酸、塩酸、臭化水素酸、硫酸などの無機酸、トルエンスルホン酸、メタンスルホン酸などの有機酸存在下で加水分解することにより製造することができる。反応温度としては-20～2 20 00℃、好ましくは70～120℃程度である。反応時間は通常10分～3時間、好ましくは0.5～1時間程度 30 である。

【0064】

【化28】

モル当量、好ましくは1～3モル当量、反応温度は0℃～200℃、好ましくは100℃～150℃、反応時間は5時間～24時間、好ましくは10時間～15時間程度である。

【0066】式(Ⅰ-2)で示される化合物は、式(VⅠⅠⅠ)で示される化合物を、テトラヒドロフラン、ジオキサン等の溶媒中、過酸化水素水溶液と水酸化ナトリウム

や水酸化カリウム水溶液と反応させて酸化することにより製造することができる。式(V I I I)で示される化合物1モルに対し、過酸化水素として1~10モル当量、好ましくは1~5モル当量用い、水酸化ナトリウム又は水酸化カリウム水溶液としては0.1規定~10規定、好ましくは0.5~2規定溶液を用い、反応温度は-20℃~50℃、好ましくは0℃~10℃程度、反応時間は0.1~10時間、好ましくは0.5~3時間程度である。

【0067】式(I-3)で示される化合物は、式(I-1)又は式(I-2)又は式(I-4)で示される化合物にハロゲン化剤を反応させ、得られた酸ハロゲン化物にアルコール、チオール又はアミンを反応させることにより製造することができる。

【0068】酸ハロゲン化物を得る反応は、溶媒を用いず、又はジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン等のエーテル系溶媒、ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素等のハロゲン系溶媒、ベンゼン、ヘキサン、トルエン等の炭化水素系溶媒、酢酸エチルエステル、ジメチルホルムアミド等の溶媒中、ジメチルホルムアミドを溶媒として用いない場合には必要に応じてジメチルホルムアミドを添加して行う。ハロゲン化剤としては、例えば五塩化リン、オキシ塩化リン、塩化チオニル又は塩化オキザリルが挙げられ、これらを式(I-1)、式(I-2)又は式(I-4)で示される化合物1モルに対し1~10モル当量、好ましくは1~3モル当量加える。反応温度は-20℃~100℃、好ましくは-10℃~50℃、反応時間は10分~10時間、好ましくは30分~2時間程度である。

【0069】酸ハロゲン物とアルコール、チオール又はアミンとの反応は、メタノール、エタノール、プロパノール等のアルコール系溶媒、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン等のエーテル系溶媒、ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素等のハロゲン系溶媒、酢酸エチルエステル、ジメチルホルムアミド、ジメチルホルムアミド等の溶媒中で行なうことができる。アルコール、チオール又はアミンは酸ハロゲン化物1モルに対し、1~10.0モル当量、好ましくは1~10モル当量使用する。反応温度は0℃~100℃、好ましくは0℃~50℃、反応時間は0.1~10時間、好ましくは0.5~3時間程度である。

【0070】また、式(I-4)で表される化合物は、式(I-2)で表される化合物から式(I-X)で示される化合物を製造する際に合成される酸ハロゲン化物を適当な溶媒中で還元することにより製造することができる。還元剤としては、例えば金属水素化物、金属水素錯化合物などが挙げられ、具体的には水素化リチウムアルミニウム、水素化ホウ素ナトリウムなどが挙げられる。

還元剤は、酸ハロゲン化物1モルに対して0.2~3モル当量、好ましくは0.5~1モル当量使用する。溶媒としては、例えばジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン等のエーテル系溶媒などが挙げられる。反応温度は-50℃~50℃、好ましくは-20℃~30℃、反応時間は0.5~10時間、好ましくは1~3時間程度である。

【0071】前記の各方法で得られた式(I)に包含される化合物は、公知の分離精製手段、例えば濃縮、減圧濃縮、溶媒抽出、晶出、再結晶、転溶、クロマトグラフィーなどにより分離精製することができる。

【0072】また、前記各反応において、原料化合物は、置換基としてアミノ基、カルボキシル基、ヒドロキシル基を有する場合、これらの基にペプチド化学などで一般的に用いられるような保護基が導入されたものであってもよく、反応後に必要に応じて保護基を除去することにより目的化合物を得ることができる。

【0073】アミノ基の保護基としては、例えば置換基を有していてもよいC₁₋₆アルキルカルボニル(例えばホルミル、メチルカルボニル、エチルカルボニルなど)、フェニルカルボニル、C₁₋₆アルキルオキシカルボニル(例えば、メトキシカルボニル、エトキシカルボニルなど)、フェニルオキシカルボニル(例えば、ベンゾオキシカルボニルなど)、C₁₋₆アラールキルオキシカルボニル(例えば、ベンジルオキシカルボニルなど)、トリチル、フタロイルなどが用いられる。これらの置換基としては、ハロゲン原子(例えば、フルオロ、クロロ、ブロモ、ヨード、など)、C₁₋₆アルキルカルボニル(例えば、メチルカルボニル、エチルカルボニル、ブチルカルボニルなど)、ニトロ基などが用いられ、置換基の数は1ないし3個程度である。カルボキシル基の保護基としては、例えば置換基を有していてもよいC₁₋₆アルキル(例えば、メチル、エチル、n-プロピル、i-プロピル、n-ブチル、tert-ブチルなど)、フェニル、トリチル、シリルなどが用いられる。これらの置換基としては、ハロゲン原子(例えば、フルオロ、クロロ、ブロモ、ヨードなど)、C₁₋₆アルキルカルボニル(例えば、ホルミル、メチルカルボニル、エチルカルボニル、ブチルカルボニルなど)、ニトロ基などが用いられ、置換基の数は1ないし3個程度である。

【0074】ヒドロキシル基の保護基としては、例えば置換基を有していてもよいC₁₋₆アルキル(例えば、メチル、エチル、n-プロピル、i-プロピル、n-ブチル、tert-ブチルなど)、フェニル、C₁₋₆アラールキル(例えば、ベンジルなど)、C₁₋₆アルキルカルボニル(例えば、ホルミル、メチルカルボニル、エチルカルボニルなど)、フェニルオキシカルボニル、C₁₋₆アラールキルオキシカルボニル(例えば、ベンジルオキシカルボニルなど)、ピラニル、フラニル、シリルなどが用いられる。これらの置換基としては、ハロゲン原子(例え

ば、フルオロ、クロロ、プロモ、ヨードなど）、 C_{1-10} アルキル、フェニル、 C_{1-10} アラルキル、ニトロ基などが用いられ、置換基の数は1ないし4個程度である。また、保護基の導入および除去方法としては、それ自体公知またはそれに準じる方法（例えば、プロテクティブグループス イン オーガニックケミストリー、J. F. W. McOmieら、プレナムプレス社に記載の方法）が用いられるが、除去方法としては例えば酸、塩基、還元、紫外光、ヒドラジン、フェニルヒドラジン、N-メチルジチオカルバミン酸ナトリウム、テトラブチルアンモニウムフルオリド、酢酸パラジウムなどで処理する方法が用いられる。かくして得られる化合物（I）が遊離体で得られた場合には、自体公知の方法あるいはそれに準じる方法（例えば、中和など）によって塩に変換することができ、逆に塩で得られた場合には自体公知の方法あるいはそれに準じる方法により、遊離体または他の塩に変換することができる。さらに、化合物（I）が光学活性体である[例えば、化合物（I'）の場合、3位と5位の置換基の絶対配置がR配置かS配置かにより4種の異性体が存在する]場合は、通常の光学分割手段により分離することができる。

【0075】尚、出発物質である式（II）で表される化合物は、前記、ヨーロッパ特許出願公開第567026号、同645378号、WO95/21834に記載の方法又はそれに準じる方法により製造することができる。

【0076】本発明における式（I）で表わされる化合物またはその塩（以下、その塩も含めて、単に式（I）の化合物又は化合物（I）と称することがある）は、低毒性であり、スクアレン合成酵素阻害作用、トリグリセライド低下作用を有し、すぐれた脂質低下作用を有するので、哺乳動物（例、マウス、ラット、ウサギ、犬、ネコ、牛、豚、サル、ヒト等）の高コレステロール血症、高トリグリセライド血症等の高脂血症の予防又は治療に有用であり、また腎炎、腎症などの腎疾患、動脈硬化、虚血性疾患、心筋梗塞、狭心症、動脈瘤、脳動脈硬化、末梢動脈硬化症、血栓症、糖尿病（例えば、インスリン抵抗性に基づく型など）、脾障害、経皮的冠動脈形成術（PTCA）後の再狭窄の予防または治療に有用である。

【0077】以下、本発明の有用性をさらに詳しく述べる。式（I）の化合物のトリグリセライド低下作用及びコレステロール低下作用並びにそれらの生物学的性質を考えると、高脂血症、特に高トリグリセライド血症、高リポタンパク血症および高コレステロール血症並びにそれらから生じるアテローム性動脈硬化血管病変およびそれらの続発症、例えば、冠動脈疾患、脳虚血、間欠性跛行、壊疽等の治療および予防に特に適している。これらの疾患の治療において、一般式（I）の化合物は単独で治療のために使用されてもよく、またはその他の脂質低下薬またはコレステロール低下薬を含む他の医薬成分と共に使

用されてもよく、この場合、これらの化合物は経口製剤として投与されることが好ましく、また必要により直腸製剤として坐薬の形態で投与されてもよい。この場合の可能な組み合わせ成分は、例えばフィブレート類[例、クロフィブレート、ベンザフィブレート、ジェムフィブロジル等]、ニコチン酸、その誘導体および類縁体[例、アシピモックスおよびプロブコール]、胆汁酸結合樹脂[例、コレステラミン、コレステポール等]、コレステロール吸収を抑制する化合物[例、シトステロールやネオマイシン等]、コレステロール生合成を阻害する化合物[例、ロバスタチン、シンバスタチン、プラバスタチン等のHMG-CoA還元酵素阻害薬]、スクアレンエポキシダーゼ阻害薬[例、NB-598および類縁化合物等]が挙げられる。更に別の可能な組み合わせ成分は、オキシドスクアレンーラノステロールサイクラーゼ、例えばデカリン誘導体、アザデカリン誘導体およびインダン誘導体である。

【0078】加えて、一般式（I）の化合物は、高カイルミクロン血症に関連する疾患、例えば、急性脾炎の治療に適している。脾炎発症の機序については、カイルミクロンによって脾毛細血管に微小塞栓がおこる。あるいは高カイルミクロン血症のため脾リパーゼによってトリグリセライドが分解されて生成する遊離脂肪酸が増加し局所を強く刺激するためにおこるともいわれている。したがって、本発明の式（I）の化合物はトリグリセライド低下作用を有するので脾炎の治療が可能であり、単独で、または既知の治療法と組み合わせて脾炎の治療に使用し得る。本疾患の治療のために、式（I）の化合物は経口投与または局所投与でき、またはそれらの単独であるいは既知の活性化合物と組み合わせて使用し得る。この場合の可能な組み合わせ成分は、例えば抗酵素療用にアプロチニン（トラジロール）、メシル酸ガベキサート（エフオーワイFOY）、メシル酸ナファモスタット（フサン）、シチコリン（ニコリン）、ウリナスタチン（ミラクリッド）等があげられる。又疼痛の除去の目的で、抗コリン作動薬、非麻薬性鎮痛薬、麻薬も使用される。一般式（I）の化合物の更に注目し得る適用例として、続発性高脂血症がある。これには、糖尿病、甲状腺機能低下症、ネフローゼ症候群あるいは慢性腎不全などが含まれ、これらの疾患によつた高脂血症が発症するが、多くの場合、高脂血症がこれらの疾患を憎悪させる、いわゆる悪循環を形成しているといわれている。脂質低下作用から考えて、一般式（I）の化合物はこれらの疾患の治療および進展予防にも適しており、その際それらは単独で、または以下に挙げる医薬と組み合わせて投与できる。

【0079】糖尿病治療薬：キネダック、ベンフィル、ヒューマリン、オイグルコン、グリミクロン、ダオニール、ノボリン、モノタード、インシュリン類、グルコバイ、ジメリン、ラスチノン、バシルコン、デアメリンS、イスジリン類；

甲状腺機能低下症治療薬:乾燥甲状腺(チレオイド);レボチロキシンナトリウム(チラージンS), リオチロニンナトリウム(サイロニン、チロミン);

ネフローゼ症候群治療薬:通常、第一選択として採用されるステロイド療法には、プレドニゾン(プレドニン)、コハク酸プレドニゾンナトリウム(プレドニン)、コハク酸メチルプレドニゾンナトリウム(ソル・メドロール)、ベタメタゾン(リンデロン)等が用いられる。又抗凝固療法にはジピリダモール(ベルサンチン)、塩酸ジラゼブ(コメリアン)等の抗血小板薬が用いられる;慢性腎不全治療薬:利尿薬[例、フロセミド(ラシックス)、フメタニド(ルネトロン)、アゾセミド(ダイアート)], 降圧薬(例、ACE阻害薬、(マレイン酸エナラプリル(レニベース))及びCa拮抗薬(マニピロン)、 α 受容体遮断薬などと組み合わせて、投与する際、好ましくは経口投与で使用し得る。

【0080】本発明の一般式(I)の化合物の更に可能な用途は、血栓形成の抑制である。血中トリグリセライド値と血液凝固に關与する第VII因子とは正相関し、 ω -3系脂肪酸の摂取によりトリグリセライドが低下すると共に、凝固は抑制されることから、高TG血症が血栓形成を促進するとも考えられている。また、正脂血症者よりも高脂血症患者のVLDLが血管内皮細胞からのプラスミノーゲンアクチベータインヒビター分泌を強く増加させたことから、トリグリセライド(以下TG)が線溶能を低下させるとも考えられる。それゆえ、TG低下作用から考えて、一般式(I)の化合物は血栓形成の予防および治療に適している。その際それらは単独で、または既知の下記治療と組み合わせて、好ましくは経口投与で使用し得る。

血栓形成予防治療薬:血液凝固阻止薬[例、ヘパリンナトリウム、ヘパリンカルシウム、ワルファリンカルシウム(ワーファリン)], 血栓溶解薬[例、ウロキナーゼ], 抗血小板薬[例、アスピリン、スルフィンピラゾロ(アンツェラン)];ジピリダモール(ベルサンチン)、チクロピジン(パナルジン)、シロスタゾール(プレタール)]

化合物(I)は経口的に、あるいは非経口的に、注射、点滴、吸入法、直腸投入、あるいは局所投与により用いることができ、そのまま、あるいは医薬品組成物の製剤(例えば、粉末、顆粒、錠剤、ビル剤、カプセル剤、注射剤、シロップ剤、エマルジョン剤、エリキシル剤、懸濁剤、溶液剤など)として用いることができる。すなわち少なくとも一つの本発明の化合物を単独で、あるいは医薬として許容される担体(アジュバンド剤、賦形剤、補形剤及び/又は希釈剤など)と混合して用いることができる。

【0081】医薬用の組成物は通常の方法にしたがって製剤化することができる。かかる製剤は通常活性成分を賦形剤、希釈剤、担体等の添加剤と混合/練合することにより製造することができる。本明細書において、非経

口とは、皮下注射、静脈内注射、筋肉内注射、腹腔内注射あるいは点滴法などを含むものである。注射用調剤、例えば、無菌注射用水性懸濁物あるいは油性懸濁物は、適当な分散化剤または湿化剤及び懸濁化剤を用いて当該分野で知られた方法で調製される。その無菌注射用調剤は、また、例えば水溶液などの非毒性の非経口投与することのできる希釈剤あるいは溶剤中の無菌で注射のできる溶液または懸濁液であってよい。使用することのできるペーヒクルあるいは溶剤として許されるものとしては、水、リンゲル液、等張食塩液などがあげられる。さらに、通常溶剤または懸濁化溶媒として無菌の不揮発性油も用いられうる。このためには、いかなる不揮発性油も脂肪酸も使用でき、天然あるいは合成あるいは半合成の脂肪性油又は脂肪酸、そして天然あるいは合成あるいは半合成のモノあるいはジあるいはトリグリセライド類も含められる。直腸投与用の座剤は、その薬物と適当な非刺激性の補形剤、例えば、ココアバターやポリエチレングリコール類といった常温では固体であるが腸管の温度では液体で、直腸内で融解し、薬物を放出するものなどと混合して製造されることができる。

【0082】経口投与用の固形投与剤型としては、粉剤、顆粒剤、錠剤、ビル剤、カプセル剤などの上記したものなどがあげられる。そのような剤型の製剤は、活性成分化合物と、少なくとも一つの添加物、例えば、ショ糖、乳糖(ラクトース)、セルロース糖、マンニトール(D-マンニトール)、マルチトール、デキストラン、デンプン類(例、コーンスターチ)、微結晶セルロース、寒天、アルギネート類、キチン類、キトサン類、ペクチン類、トラガントガム類、アラビアゴム類、ゼラチン類、コーゲン類、カゼイン、アルブミン、合成又は半合成のポリマー類又はグリセリド類などを混合及び/又は練合することにより製造することができる。そのような剤型物はまた、通常の如く、さらなる添加物を含むことができ、例えば不活性希釈剤、ステアリン酸、マグネシウムなどの滑沢剤、パラベン類、ソルビン類などの保存剤、アスコルビン酸、 α -トコフェロール、システインなどの抗酸化剤、崩壊剤(例、クロスカロメロースナトリウム)、結合剤(例、ヒドロキシプロピルセルロース)、増粘剤、緩衝化剤、甘味付与剤、フレーバー付与剤、パーフェューム剤などがあげられる。錠剤及びビル剤はさらにエンテリックコーティングされて製造されることもできる。経口投与用の液剤は、医薬として許容されるエマルジョン剤、シロップ剤、エリキシル剤、懸濁剤、溶液剤などがあげられ、それらは当該分野で普通用いられる不活性希釈剤、例えば水及び必要により添加物を含んでいてもよい。これら経口用液剤は、活性成分化合物と不活性希釈剤、及び必要により他の添加剤を混合する等慣用方法に従い、製造することができる。

【0083】経口投与剤には剤形にもよるが、通常0.01~99重量%、好ましくは0.1~70重量%、通

常 0.5 ~ 50 % の本発明の活性成分化合物を配合するのがよい。ある特定の患者の投与量は、年齢、体重、一般的健康状態、性別、食事、投与時間、投与方法、排泄速度、薬物の組み合わせ、患者のその時に治療を行っている病状の程度に応じ、それらあるいはその他の要因を考慮して決められる。本発明の化合物(I)を含有してなるトリグリセライド低下剤等の脂質低下剤は、低毒性で安全に使用することができ、その1日の投与量は患者の状態や体重、化合物の種類、投与経路等によって異なるが、例えば、高脂血症予防、治療剤として使用する場合、成人(体重約 60 kg として) 1 日当たりの投与量は、経口剤の場合有効成分[化合物(I)]として、約 1 ~ 500 mg、好ましくは約 10 ~ 200 mg であり、非経口剤の場合、有効成分として約 0.1 ~ 100 mg、好ましくは約 1 ~ 50 mg、通常約 1 ~ 20 mg であり、この範囲では何ら毒性は見られず、効果を奏する。

【0084】

【実施例】以下に実施例、実験例および製剤例を示して、本発明をより具体的に説明するが、本発明はこれらに限定されるものではない。尚、以下の記載において、 $-(CH_2)_n-X$ 及び R_1 が飽和炭素に結合する時、化合物の種類によっては、立体異性体が得られることがある。ここで環 J 面に対して、 $-(CH_2)_n-X$ 及び R_1 が同方向を向いている異性体をシス、逆方向を向いている異性体をトランスとする。尚、実施例で用いる略号は、次のような意義を有する。

s: シングレット、br: ブロード(幅広い)、d: ダブルレット、dd: ダブルダブルレット、td: トリプレットダブルレット、ddd: ダブルレットダブルレットダブルレット、m: マルチプレット、J: カップリング定数、Hz: ヘルツ、 $CDCl_3$: 重クロロホルム、%: 重量%

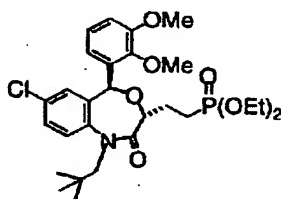
また室温とあるのは約 15 ~ 25 °C を意味する。

【0085】 実施例 1

2-[(3R, 5S)-7-クロロ-5-(2, 3-ジメトキシフェニル)-1-ネオペンチル-2-オキソ-1, 2, 3, 5-テトラヒドロ-4, 1-ベンゾオキサゼピン-3-イル]エチルホスホン酸ジエチルエステル

【0086】

【化 29】



【0087】(1)(3R, 5S)-7-クロロ-5-(2, 3-ジメトキシフェニル)-1-ネオペンチル-2-オキソ-1, 2, 3, 5-テトラヒドロ-4, 1-ベンゾオキサゼピン-3-酢酸(5g)とN-メチルモルホリン(1. 3g)のテトラヒドロフラン(50ml)溶液に、塩化炭酸エ

チルエステル(1. 4g)を0°Cで滴下した。反応液を0°Cで1時間攪拌後、水素化ホウ素ナトリウム(1. 2g)、メタノール(50ml)を加え、さらに1時間攪拌した。1規定塩酸(100ml)を加え、酢酸エチル(100ml×2)で抽出した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、続いて水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を除き、残渣を酢酸エチルエステル-ヘキサンより再結晶し、融点 177-179°C の無色結晶 4. 1g を得た。

【0088】(2)(1)で得た化合物(4. 0g)を塩化メタンスルホン(1. 13g)、トリエチルアミン(1. 35g)の酢酸エチル溶液を0°Cで30分間攪拌した。水洗後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(展開溶媒: ヘキサン: 酢酸エチルエステル=2: 1(v/v))で分離精製し、油状化合物 4. 6g を得た。

$^1H-NMR(CDCl_3)$ δ : 0. 95 (9H, s), 2. 25-2. 35 (2H, m), 2. 94 (3H, s), 3. 37 (1H, d, $J=13. 8$ Hz), 3. 63 (3H, s), 3. 90 (3H, s), 4. 05 (1H, dd, $J=5. 4, 7. 2$ Hz), 4. 36-4. 44 (2H, m), 4. 51 (1H, d, $J=13. 8$ Hz), 6. 28 (1H, s), 6. 62 (1H, d, $J=2. 0$ Hz), 6. 97-7. 38 (5H, m)

【0089】(3)(2)で得た化合物(2. 0g)とトリエチルホスファイト(1. 94g)の混合物を150°Cで2時間加熱した。反応液をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(展開溶媒: ヘキサン: 酢酸エチルエステル=1: 2(v/v))で分離精製し油状化合物 0. 7g を得た。

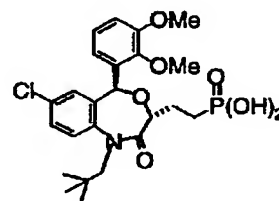
$^1H-NMR(CDCl_3)$ δ : 0. 94 (9H, s), 1. 33 (6H, t, $J=7. 0$ Hz), 1. 68-2. 20 (4H, m), 3. 34 (1H, d, $J=13. 8$ Hz), 3. 63 (3H, s), 3. 90 (3H, s), 4. 00-4. 17 (4H, m), 4. 51 (1H, d, $J=13. 8$ Hz), 6. 26 (1H, s), 6. 61 (1H, d, $J=2. 0$ Hz), 6. 97-7. 32 (5H, m)

【0090】 実施例 2

2-[(3R, 5S)-7-クロロ-5-(2, 3-ジメトキシフェニル)-1-ネオペンチル-2-オキソ-1, 2, 3, 5-テトラヒドロ-4, 1-ベンゾオキサゼピン-3-イル]エチルホスホン酸

【0091】

40 【化 30】



【0092】実施例 1-(3)で得た化合物(0. 7g)のジオキサン(7ml)溶液に、濃塩酸(7ml)を加え、30分間加熱還流した。水(100ml)を加え、酢酸エチルエステル(50ml×2)で抽出し、飽和塩化アンモニウム水溶液

で洗った後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を留去し、無色油状化合物0.40gを得た。

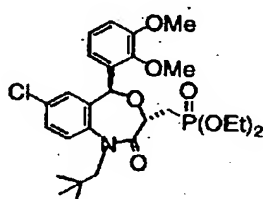
¹H-NMR(CDCl₃) δ: 0.93 (9H, s), 1.7-2.3 (4H, m), 3.33 (1H, brd, J=14.2 Hz), 3.62 (3H, s), 3.89 (3H, s), 4.01 (1H, t, J=7.4 Hz), 4.50 (1H, d, J=14.0 Hz), 6.25 (1H, s), 6.59 (1H, s), 6.96-7.29 (5H, m)

【0093】実施例3

[(3S, 5S)-7-クロロ-5-(2,3-ジメトキシフェニル)-1-ネオペンチル-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンゾオキサゼピン-3-イル]メチルホスホン酸ジエチルエステル

【0094】

【化31】



【0095】(1)(3R, 5S)-7-クロロ-5-(2,3-ジメトキシフェニル)-1-ネオペンチル-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンゾオキサゼピン-3-酢酸(10g)のジメチルホルムアミド(100ml)溶液に、トリエチルアミン(3.3ml)を加え、室温でジフェニルリン酸アジド(6.5g)を滴下し、室温で30分間攪拌した。氷水に注ぎ、酢酸エチルエステル(100ml)で抽出後水洗し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去し、残留物をトルエン(100ml)に溶解し、1時間加熱還流した。溶媒を留去し、残渣に濃塩酸(100ml)を加え、10分間加熱還流した。溶媒を留去し、残渣に水(100ml)を加え、水酸化ナトリウムで中和後、酢酸エチルエステル(100ml)で抽出した。水で洗浄後、乾燥し、溶媒を留去し、ジエチルエーテル-ヘキサンより再結晶し、融点120-128℃の無色結晶6.8gを得た。

【0096】(2)(1)で得た化合物(5g)を酢酸(37.5ml)と水(50ml)の混合溶媒に溶かし、氷冷下、亜硝酸ナトリウム(1.9g)を水(6ml)に溶解した溶液を滴下し、さらに室温で1.5時間攪拌した。氷水中に投入し、酢酸エチルエステル(100ml)で抽出後、1規定水酸化ナトリウム水溶液、水で洗浄後、乾燥し、溶媒を留去した。残留物をメタノール(120ml)に溶解し、5%炭酸カリウム水溶液(37.5ml)を加え、60℃で0.5時間加温した。水(200ml)に注ぎ、酢酸エチルエステル(50ml×2)で抽出後、水洗し、乾燥後濃縮した。残渣を酢酸エチルエステル-ヘキサンより再結晶し、融点170-173℃の無色結晶3.3gを得た。

【0097】(3)(2)で得た化合物(1g)を塩化メタンスルホニル(0.29g)より実施例1-(2)と同様の操作

により、非結晶性固体1.2gを得た。

¹H-NMR(CDCl₃) δ: 0.95 (9H, s), 3.06 (3H, s), 3.37 (1H, d, J=13.8 Hz), 3.63 (3H, s), 3.90 (3H, s), 4.17 (1H, dd, J=5.8, 6.0 Hz), 4.46 (1H, dd, J=5.8, 10.4 Hz), 4.50 (1H, d, J=13.8 Hz), 4.05 (1H, dd, J=6.0, 10.4 Hz), 6.31 (1H, s), 6.65 (1H, d, J=2.0 Hz), 6.98-7.0 (1H, m), 7.20-7.36 (4H, m).

【0098】(4)(3)で得た化合物(0.1g)とトリエチルホスファイト(0.49g)を用い、実施例1-(3)と同様の操作により融点157-159℃の無色結晶36mgを得た。

元素分析値C, H, Cl, N, O, Pとして

理論値 C 58.54 H 6.73 N 2.53

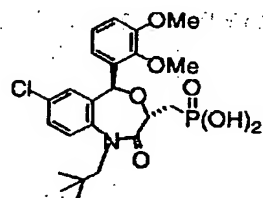
実測値 C 58.22 H 6.68 N 2.54

【0099】実施例4

[(3S, 5S)-7-クロロ-5-(2,3-ジメトキシフェニル)-1-ネオペンチル-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンゾオキサゼピン-3-イル]メチルホスホン酸

【0100】

【化32】



【0101】実施例3-(4)で得た化合物(0.5g)を実施例2と同様の操作により融点240-243℃の無色結晶0.38gを得た。

元素分析値C, H, Cl, N, O, Pとして

理論値 C 55.48 H 5.87 N 2.81

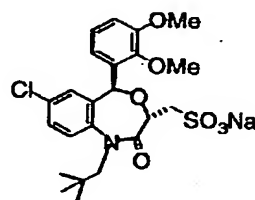
実測値 C 55.23 H 5.74 N 2.56

【0102】実施例5

[(3S, 5S)-7-クロロ-5-(2,3-ジメトキシフェニル)-1-ネオペンチル-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンゾオキサゼピン-3-イル]メチルスルホン酸ナトリウム塩

【0103】

【化33】



【0104】(1)実施例3-(3)で得た化合物(3g)とチオシアン酸カリウム(1g)のエタノール溶液を封管中

130-150℃で終夜加熱した。水(200ml)を加え、酢酸エチルエステル(100ml×2)で抽出後、水で洗浄した。乾燥後濃縮し、残渣をジエチルエーテル-ヘキサンより再結晶し、融点139-141℃の無色結晶2.36gを得た。

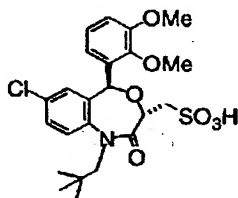
【0105】(2)(1)で得た化合物(0.1g)のジオキサン(1ml)溶液に、30%過酸化水素水(0.1ml)を加え水冷し、さらに1規定水酸化ナトリウム水溶液(0.25ml)を滴下した。室温で1時間攪拌後、飽和亜硫酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルエステル-テトラヒドロフラン(1:1)混合溶液で抽出した。水洗後乾燥し、濃縮し、残渣をジエチルエーテル-ヘキサンより再結晶し、融点300℃以上の無色結晶85mgを得た。

【0106】実施例6

[(3S,5S)-7-クロロ-5-(2,3-ジメトキシフェニル)-1-ネオペンチル-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンゾオキサゼピン-3-イル]メチルスルホン酸

【0107】

【化34】



【0108】実施例5で得た化合物(1g)の水溶液(50ml)に硫酸を加えpHを1とする。酢酸エチルエステルで抽出し、乾燥後、濃縮し、残渣を酢酸エチルエステル-ヘキサンより再結晶し、融点135-140℃の無色結晶0.71gを得た。

元素分析値 C₁₇H₁₇ClN₂O₇Sとして

理論値 C55.47 H5.67 N2.81

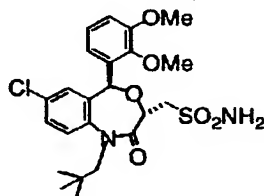
実測値 C55.35 H5.60 N2.57

【0109】実施例7

[(3S,5S)-7-クロロ-5-(2,3-ジメトキシフェニル)-1-ネオペンチル-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンゾオキサゼピン-3-イル]メチルスルホン酸アミド

【0110】

【化35】



【0111】実施例6で得た化合物(0.1g)の酢酸エチルエステル(2ml)溶液に、塩化オキザリル(0.035ml)とジメチルホルムアミド(0.047ml)を加え、室温

で1時間攪拌した。これにアンモニアガス(5g)を吹き込み、水(50ml)を加え塩酸で酸性にした後、酢酸エチルエステルで抽出した。水洗後乾燥し、濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(展開溶媒:ヘキサン:酢酸エチルエステル=1:1(v/v))で分離精製し、融点215-217℃の無色結晶30mgを得た。

元素分析値 C₁₇H₁₇ClN₂O₆Sとして

理論値 C55.58 H5.88 N5.64

実測値 C55.40 H5.86 N5.36

【0112】スクアレン合成酵素阻害活性の測定法

スクアレン合成酵素阻害活性は後述の実験例1及び実験例2で示した酵素液を使用して次のように測定される。すなわち、5μM[1-³H]ファルネシルピロリン酸(比活性25μCi/mole)、1mMのNADPH(還元型ニコチンアミドアデニンジヌクレオチドリジン酸)、5mMのMgCl₂、6mMのグルタチオン、100mMのリン酸カリウム緩衝液(pH7.4)及び被験薬剤(水溶液又はDMSO溶液として添加)を含む溶液(全量50μl)に、実験例1及び実験例2で調製した酵素液(蛋白量0.8μg)を添加し、37℃で45分間反応させる。150μlのクロロホルム-メタノール(1:2)混液を添加して反応を停止させ、ついで50μlのクロロホルム及び50μlの3N水酸化ナトリウム溶液を添加する。スクアレンを主成分とした反応生成物を含むクロロホルム層(下層)50μlとトルエン系液体シンチレータ3mlを混合し、液体シンチレーションカウンターでその放射活性を測定する。スクアレン合成酵素阻害活性は、クロロホルム層へ取り込まれる放射活性を50%阻害する濃度(IC₅₀、モル濃度(M))で示した。

【0113】実験例1 ラット酵素の調製

SD系雄性ラット(6週令)を放血致死させた後、肝臓を摘出する。肝臓約10gを氷冷生理食塩水で洗浄後、15ml氷冷緩衝液[100mMリン酸カリウム(pH7.4)、15mMニコチンアミド、2mMのMgCl₂]中でホモジナイズし、10000×gで20分間(4℃)遠心分離する。得られた上清をさらに15000×gで90分間(4℃)遠心分離し、次いで沈査を氷冷100mMリン酸カリウム緩衝液(pH7.4)に懸濁後、再度105000×gで90分間(4℃)遠心分離する。このようにして得られた沈査(ミクロソーム画分)を氷冷100mMリン酸カリウム緩衝液(pH7.4)に懸濁(蛋白濃度約40mg/ml、ピアス社BCAプロテインアッセイキットで測定)し、これを酵素液とした。

【0114】実験例2 ヒト酵素の調製

10%牛胎児血清を含むダルベッコ改変イーグル培地で培養(37℃、5%CO₂存在下)し、得られたヒト肝癌細胞HepG2(約1×10⁶ cells)を10ml氷冷緩衝液[100mMリン酸カリウム緩衝液(pH7.4)、30mMニコチンアミド、2.5mMのMgCl₂]に懸濁後、超音波処理(30秒間、2回)によって細胞を破碎する。得られ

たソニケートより、実験例 1 と同様の操作によってミクロソーム画分を得る。これを氷冷 1 0 0 mM リン酸カリウム緩衝液 (pH 7. 4) に懸濁 (蛋白濃度約 4 mg/ml) し、

これを酵素液とした。その結果を示す。
【 0 1 1 5 】
【表 1】

化合物番号	スクアレン合成酵素阻害活性	
	I C ₅₀ (nM)	
	ラット酵素	ヒト酵素
実施例 2	2 3	1 9
実施例 3	2 6	1 6
実施例 4	1 5	1 0
実施例 6	1 2	7. 9

【 0 1 1 6 】 製剤例

本発明の式 (I) で表される縮合環化合物又はその塩を有効成分として含有してなるスクアレン合成酵素阻害剤は、例えば、高コレステロール血症の治療剤として使用する場合、次のような処方によって製造することができる。

1. カプセル剤

(1) 実施例 4 で得られた化合物 1 0 mg
(2) ラクトース 9 0 mg
(3) 微結晶セルロース 7 0 mg
(4) ステアリン酸マグネシウム 1. 0 mg

1 カプセル 1 8 0 mg

(1)、(2) と (3) の全量及び (4) の 1 / 2 を混和した

3. 注射剤

(1) 実施例 4 で得られた化合物のナトリウム塩 1 0 mg
(2) イノシット 1 0 0 mg
(3) ベンジルアルコール 2 0 mg
1 アンプル 1 3 0 mg

(1)、(2) 及び (3) を全量 2 ml になるように注射用蒸留水に溶かし、アンプルに封入する。全工程は無菌状態で

後、顆粒化する。これに残りの (4) を加えて全体をゼラチンカプセルに封入する。

2. 錠剤

(1) 実施例 4 で得られた化合物 1 0 mg
(2) ラクトース 3 5 mg
(3) コーンスターチ 1 5 0 mg
(4) 微結晶セルロース 3 0 mg
(5) ステアリン酸マグネシウム 5 mg

1 錠 2 3 0 mg

(1)、(2) と (3) の全量及び (4) の 2 / 3 及び (5) の 1 / 2 を混和した後、顆粒化する。これに残りの (4) 及び (5) をこの顆粒に加えて錠剤に加圧成型する。

【 0 1 1 7 】

行う。

フロントページの続き

(51) Int. Cl.⁴

識別記号 庁内整理番号

F I

技術表示箇所

C 0 7 D 243/04

C 0 7 D 243/04

243/12

243/12

243/24

5 0 8

243/24

5 0 8

255/04

255/04

267/22

267/22

281/10

281/10

Z

498/04

1 1 6

498/04

1 1 6

C 0 7 F 9/6527

9450-4H

C 0 7 F 9/6527

// (C 0 7 D 498/04

267:08

333:10)

THIS PAGE BLANK (USPTO)